

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

26

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

LUXEMBOURG FRÉDÉRIQUE

Née le 14 Janvier 1912 à LODZ (Pologne)

Hormone mélanotrope et grossesse

Président : M. Léon BINET, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas

PARIS (5°)

1937

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

LUXEMBOURG FRÉDÉRIQUE

Née le 14 Janvier 1912 à LODZ (Pologne)

Hormone mélanotrope et grossesse

Président : M. Léon BINET, Professeur

LIBRAIRIE L. RODSTEIN

17, rue Cujas

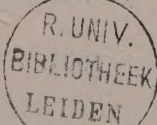
PARIS (5^e)

1937

LE DOYEN : TIFFENEAU

I. — Professeurs

	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	POLANOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN
Pathologie médicale	ABRAMI
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU
Anatomie pathologique	
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	HARVIER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	LOEPER
Clinique médicale	CARNOT
	CLERC
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN
	LEMIERRE
	CUNEO
Clinique chirurgicale	GOSSET
	GREGOIRE
	LENORMANT
Clinique ophtalmologique	TERRIEN
Clinique urologique	MARION
	BRINDEAU
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE
	JEANNIN
Clinique gynécologique	MOCQUOT
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL
Clinique propédeutique	SERGEANT
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU
Cardiologie clinique	LAUBRY
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire	MULON
	OLIVIER
	VERNE



II. — Agrégés en exercice

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgi- cale.
BARIETY	Pathologie médicale.
BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Etienne	Pathologie médicale.
BESANÇON Justin	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgi- cale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART	
D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgi- cale.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngolo- gie.
HAZARD ...	Pharmacologie.
HUGUENIN ...	Anatomie pathologi- que.
JOANNON	Hygiène.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL ..	Obstétrique.

MM.

LAROCHE Guy ..	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expéri- mentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgi- cale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
LEVY-VALENSI	Neurologie et Psy- chiâtrie.
MENEGAUX.....	Pathologie chirurgi- cale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgi- cale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologi- que.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgi- cale.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgi- cale.
TROISIER	Pathologie expéri- mentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgi- cale.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.
GUENIOT	Obstétrique.

MM.

LARDENOIS	Pathologie chirurgi- cale.
LEROUX	Anatomie pathologi- que.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL ...	Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE .	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCO	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT ...		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
PASTEUR-		VELTER	
VALLERY-			
RADOT			
SEZARY			

MM.

ECALLE	} Clinique obstétricale.
LE LORIER	
LEVY-SOLAL	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798 l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Un vieil usage veut, lors de la soutenance de la thèse, d'adresser ses sentiments de gratitude aux Maîtres, qui ont fait d'un étudiant un médecin. Cet usage est banal — et je le regrette, car ma reconnaissance ne l'est pas.

Jamais je ne saurais dire tout ce que je dois aux Grands Français, qui ont guidé ma formation morale et intellectuelle. Comment pourrais-je exprimer toute ma reconnaissance à ceux qui m'ont permis de découvrir la merveilleuse beauté de la science au service de l'homme, qui m'ont révélé le charme de la pensée latine, souriante, claire et précise.

A MA MERE

A MON PERE

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur Léon BINET

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie

Docteur ès Sciences

Officier de la Légion d'Honneur.

Sa science profonde, sa vaste et brillante culture, la clarté de son enseignement, sa délicate bonté nous serviront toujours de modèle.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression trop faible de notre grande reconnaissance et de notre vive admiration.

A Monsieur le Professeur Jean VERNE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Docteur ès Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur ..

Avoir collaboré avec lui sera l'honneur de
nos années d'études et de notre carrière mé-
dicale.

A Monsieur le Docteur Claude GAUTIER
Médecin des Hôpitaux de Paris

Qu'il reçoive ici le témoignage de notre très
sincère gratitude et qu'il nous soit permis de
lui dire, que nous ne nous croirons médecin
que pour autant que nous parviendrons à lui
ressembler.

INTRODUCTION.

« Nous disons seulement, en attendant, qu'il y a toujours deux choses essentielles à distinguer dans la critique expérimentale : le fait d'expérience et son interprétation. La science exige avant tout qu'on s'accorde sur le fait, parce que c'est lui qui constitue la base sur laquelle on doit raisonner. Quant aux interprétations et aux idées, elles peuvent varier, et c'est même un bien qu'elles soient discutées, parce que ces discussions portent à faire d'autres recherches et à entreprendre de nouvelles expériences ».

Claude Bernard :

Introduction à la médecine expérimentale.

Depuis les premières observations de Smith, d'Allen et de Houssay, on sait que l'hypophyse joue un rôle important dans la pigmentation de certains animaux inférieurs. Les travaux de Rémy Collin, de Zondek et d'autres chercheurs ont fait naître la conception hormonale du principe mélanotrope élaboré par une partie ou la totalité de la glande pituitaire. Malgré un grand nombre de travaux il n'est pas encore possible de préciser le lieu de production,

la spécificité physiologique et le mécanisme d'action de ce principe.

Cette action peut être mise en évidence expérimentalement, grâce à l'expansion de cellules pigmentaires mobiles chez les batraciens et les poissons (in vivo et in vitro).

Le fait qu'au cours de la grossesse, certaines hormones passent dans l'urine où elles peuvent être mises en évidence, a inspiré plusieurs auteurs à rechercher dans l'urine des femmes enceintes, le principe mélanotrope.

C'est cette étude qui fait le sujet de notre thèse. Nous utilisons comme test biologique, l'écaille isolée de cyprin.

Nos dernières recherches portent sur soixante-huit urines de femmes enceintes et trente-neuf urines d'hommes ou femmes normales ou malades.

Ce travail comprendra, après deux rapports historiques, six chapitres dans lesquels nous étudierons successivement :

— Le mode d'extraction et les propriétés chimiques de l'hormone mélanotrope.

— Spécificité du test biologique de l'hormone mélanotrope.

— Présence de l'hormone mélanotrope dans les tissus et les humeurs de l'organisme.

— Action biologique de l'hormone mélanotrope.

— Hormone mélanotrope et la grossesse.

Ensuite nous rapporterons les résultats de l'expérimentation personnelle.

Le sujet de cette thèse nous a été inspiré par notre Maître le Professeur Léon Binet. Les expériences ont été guidées par le Professeur Jean Verne.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL HISTORIQUE.

L'hypophyse, vue et décrite déjà par Galien et plus tard par Vésale, était d'abord considérée comme un émonctoire, servant à rejeter dans les fosses nasales la pituite, secrétée par le troisième ventricule. De là son nom de glande « pituitam excipiens ». Willis lui fait jouer un rôle analogue à celui des plexus choroïdes dans la sécrétion du liquide céphalo-rachidien.

Il est fort probable que c'est l'hypophyse et non la glande pinéale, que visait Descartes, voulant déterminer la localisation de l'âme. En effet, dans les célèbres lignes de la première partie du « Traité des Passions de l'Ame », la description d'une certaine glande « fort petite, suspendue dans le milieu de la substance cérébrale et sensible à des moindres mouvements » peut se rapporter aussi bien à l'hypophyse.

S'il en était ainsi, l'erreur du père spirituel de la physiologie moderne serait beaucoup moins grande, car la diversité des actions endocriniennes de l'hypophyse justifierait cette métaphore.

Pendant la première partie du XIX^e siècle, l'hypophyse fut considérée comme un organe nerveux incorporé au cerveau. Magendie l'assimila aux organes lymphatiques et lui attribua un rôle dans l'absorption du liquide céphalo-rachidien, qu'elle déverserait ensuite dans le sang. Avec C.E. Brown-Séquard on établit, par assimilation au corps thyroïde, le rôle de l'hypophyse comme glande à sécrétion interne.

Dans la période expérimentale de l'endocrinologie hypophysaire commencée par E. Gley, Marinesco et poursuivie par un grand nombre de chercheurs, le plus grand mérite revient sans doute à Harvey Cushing et à ses élèves, qui ont mis au point la technique expérimentale utilisée ensuite par Biedl et Marañón.

H. Cushing a montré en 1910, que les lésions du lobe antérieur de l'hypophyse peuvent créer en même temps que d'autres troubles dystrophiques, un syndrome adiposogénital. Le même auteur révèle les relations qui existent entre le syndrome acromégalique de Pierre Marie et le dysfonctionnement du lobe antérieur de l'hypophyse. Les expériences ultérieures de J. Camus et G. Roussy, les travaux de B.A. Houssay et d'autres approfondirent encore l'étude du rôle de l'hypophyse dans le métabolisme des graisses et dans les fonctions sexuelles.

Les recherches d'Allen, de Smith et de Swingle sur les troubles de la morphogénèse chez les amphibiens attirent l'attention des physiologistes sur le rôle du lobe antérieur de l'hypophyse dans la croissance et la métamorphose des animaux, ainsi que sur le rôle du lobe intermédiaire dans la pigmentation.

Avec les travaux d'Aschner, de J. Camus et G. Roussy, commence l'étape tubérienne des recherches sur l'hypophyse, orientée plus spécialement vers l'étude des noyaux étagés, siégeant dans la substance grise du plancher du troisième ventricule, dont l'évagination forme le lobe postérieur de l'hypophyse.

Les résultats de ces recherches, poussées plus loin par Rémy Collin, ont démontré que le rôle de l'hypophyse seule n'a peut-être plus l'importance qu'on lui attribuait autrefois. Au contraire, l'existence des centres organo-végétatifs dans la région tubérienne ne saurait être mise en doute.

Durant les trente dernières années, l'étude des extraits hypophysaires commencée par Oliver et Schaefer, poursuivie activement par tant d'autres, a permis de découvrir une série de faits d'une importance capitale pour la différenciation de l'action de deux lobes hypophysaires.

La découverte de l'action hypertensive (Howell) a été suivie de celle de l'action sur les muscles lisses (Dale) et sur la sécrétion urinaire (Magnus-Schaefer). Les travaux d'Aschheim et Zondek, repris et confirmés par Smith, Evans, Brouha et Simonnet et tant d'autres, ont démontré le rôle actif du lobe antérieur de l'hypophyse dans les fonctions sexuelles.

Ils ont ensuite prouvé l'existence de deux hormones antéhypophysaires (Prolan A et Prolan B) et ont préconisé une méthode de diagnostic précoce de la grossesse. Méthode élégante et fidèle qui ne cesse pas de nous étonner.

Depuis ce temps le nombre des recherches portant sur les fonctions endocrines de l'hypophyse se multiplie conti-

nuellement et demontre toute l'importance de ce « levier de commande de tout l'appareil endocrinien ». (Rivoire).

RAPPEL ANATOMO-PHYSIOLOGIQUE.

La structure de l'hypophyse est très différente de celle des autres glandes endocrines. Sa complexité histologique est en rapport avec la diversité de ses fonctions physiologiques.

Le lobe antérieur est formé de tissu épithélial comprenant des amas et des cordons glandulaires composés de deux sortes de cellules : 1°) cellules chromophobes, claires et peu colorables, qui présentent le stade initial de la cellule hypophysaire (R. Collin) et 2°) cellules chromophiles, dont il existe deux variétés : les unes acidophiles (éosinophiles), les autres basophiles (cyanophiles) de beaucoup les plus nombreuses, à protoplasma vivement teinté, finement granuleux.

Le lobe postérieur est un riche réseau de fibres collagènes et nerveuses, faisant suite à celles de l'infundibulum et à celles de névroglie ; on y trouve aussi quelques cellules basophiles émanées du lobe intermédiaire.

Le lobe intermédiaire est de dimensions importantes chez les animaux inférieurs, en particulier chez les amphibiens et les poissons. Les oiseaux ont le lobe intermédiaire peu accusé. Chez les mammifères il est plus ou moins différencié.

Chez l'homme, pendant la vie embryonnaire et chez le nouveau-né, on peut aisément distinguer le lobe intermédiaire, sous forme d'une bandelette épithéliale, placée entre

les lobes antérieur et postérieur. Plus tard, progressivement il diminue de volume et se présente chez l'adulte comme un mince lambeau accolé au lobe postérieur de l'hypophyse. Sa structure rappelle la constitution glandulaire du lobe antérieur, mais les cellules chromophobes sont ici plus nombreuses.

Le lobe intermédiaire contient également un nombre très variable de petites formations kystiques (kystes de Rathke), tapissées d'un épithélium à cellules cubiques, basophiles ou éosinophiles et remplies d'une matière colloïde.

Quelques auteurs, en particulier Aschoff, Bauer, Schaefer, Biedl soutiennent le rôle important de ces kystes dans les fonctions de la « pars intermedia ». Cette conception n'est cependant pas reconnue par tous.

*
* *

Il n'y a pas de frontière histologique précise entre les trois lobes ; on peut trouver des cellules du lobe antérieur dans tout le lobe postérieur et les cellules chromophiles du lobe intermédiaire dans les deux parties de l'hypophyse. Cette donnée peut expliquer la diffusion de la colloïde dans toute l'hypophyse et même dans le diencephale. La colloïde hypophysaire, provenant de la fonte holocrine des cellules, est sécrétée dans les interstices cellulaires et suit un cycle sécrétoire très complexe, l'hypophyse possédant une sécrétion hémocrine, neurocrine et hémoneurocrine (R. Collin).

Une partie de la substance colloïde, provenant surtout du lobe antérieur (sécrétion hémocrine), va au sinus caverneux et passe ensuite dans la grande circulation.

Une autre partie est déversée par le court-circuit du système porte hypophysaire, dont les afférents viennent du lobe intermédiaire. Les efférents remontent le long de la tige pituitaire, pour se ramifier autour des noyaux gris du tuber et de l'infundibulum. Cette sécrétion hémoneurocrine explique la corrélation qui existe entre le lobe postérieur et intermédiaire d'une part, et le mésencéphale d'autre part. Elle explique aussi le déversement de la colloïde dans le troisième ventricule et dans le liquide céphalo-rachidien (hémoneurocrinie).

Une autre partie de cette substance colloïde chemine le long d'un faisceau de fibres nerveuses excito-sécrétoires de la tige pituitaire.

Ces fibres naissent dans la région hypothalamique et aboutissent aux cellules glandulaires du lobe intermédiaire. La substance colloïdale suit le même trajet (Roussy-Mosinger). La colloïde parvient ainsi jusqu'à l'hypothalamus où elle imprègne directement les cellules nerveuses des noyaux tubériens (Rémy Collin). L'importance de ces faits apparaît sous un jour nouveau, à la lumière de la conception de la synergie fonctionnelle hypophyso-tubérienne.

La région infundibulo-tubérienne constitue un centre vital important, qui grâce aux hormones hypophysaires règle de multiples processus du système neuro-végétatif.

Parmi les nombreuses hormones hypophysaires connues, les plus étudiées sont celles du lobe postérieur d'abord, celles du lobe antérieur ensuite.

Les recherches sur les hormones de la « pars intermedia » ne datent que depuis peu de temps.

CHAPITRE II

RAPPEL HISTORIQUE DE RECHERCHES SUR L'HORMONE PIGMENTAIRE.

Il semble que les rapports entre le fonctionnement de l'hypophyse et la coloration des téguments chez certains animaux aient été entrevus pour la première fois par Smith. Cet auteur, effectuant en 1916 des essais d'hypophysectomie et d'implantation ultérieure de la glande chez les têtards, écrivait : « Il n'y a aucun doute, que l'hypophyse contient un facteur hormonal, dont l'action s'exerce sur la coloration des téguments ». Les recherches ultérieures de divers auteurs ont suivi deux méthodes : l'une est basée sur l'observation des mélanocytes chez des animaux hypophysectomisés ; l'autre a pour but l'étude du comportement des cellules pigmentaires sous l'action des extraits hypophysaires.

Les résultats de la première méthode, employée chez les batraciens (Hogben et Winton. Atwell, Allen, Giusti et B.A. Houssay, B. A. Houssay et Ungar, Swingle), et chez les poissons (Lundstroem et Baard, C. Veil), ont montré que

l'ablation de l'hypophyse provoque chez les vertébrés qui possèdent des mélanocytes à mouvements rapides, un palissement des téguments. Ce palissement, qui se maintient pendant quelques jours, est dû à la contraction des mélanocytes. Inversement la greffe hypophysaire fait réapparaître chez les batraciens hypophysectomisés la coloration foncée.

Procédant d'après la deuxième méthode, utilisée également chez les poissons et les batraciens, divers auteurs (Hogben, Winton, Lundstroem et Bard, C. Veil et May, Abolin) ont observé que l'extrait hypophysaire de certains animaux (batraciens, bœuf), ajouté à l'eau de l'aquarium ou injecté sous la peau, provoque l'expansion des mélanocytes des poissons (vairon, poisson-chat, carpe) et ceux des batraciens (grenouille, crapaud, axolotl).

Plusieurs chercheurs attribuaient ce phénomène à l'influence de l'hormone post-hypophysaire. Ce pouvoir de l'extrait, prétendu posthypophysaire, de dilater les mélanocytes de la grenouille a été utilisé par Hogben et Winton, ainsi que par Loewe et Illison, comme test qualitatif de l'hormone posthypophysaire des mammifères. Leur expérience consistait à exposer la grenouille à la lumière, ce qui provoquait le pâlissement de ses téguments à cause de la contraction des mélanocytes. Ensuite les expérimentateurs injectaient l'extrait posthypophysaire dans le sac lymphatique dorsal, ce qui déterminait la dilatation notable des mélanocytes.

Dietel et Trendelenburg ont essayé de mettre au point un test quantitatif, en immergeant des fragments isolés de la peau de grenouille dans des diverses solutions de l'extrait

posthypophysaire et en déterminant ainsi les degrés variables du noircissement de ces fragments.

Dudley et Abel ont fait des essais de purification des extraits hypophysaires. Ils sont arrivés à la conclusion que leur produit constitue une seule hormone à composition relativement simple. Ce n'est qu'après les recherches fondamentales de Kamm et de ses nombreux collaborateurs, qu'on a reconnu dans les extraits posthypophysaires la présence de deux corps différents : de l'*ocytocine* (ou pitocine), ayant une action sur les fibres musculaires lisses, et de la *vasopressine* (ou pitressine) à action hypertensive, antidiurétique et favorisant l'expansion des mélanocytes de la grenouille. Cette dernière action a été vérifiée par plusieurs auteurs, en particulier par Dietel et Stehle, qui ont opéré avec les extraits posthypophysaires du commerce.

Depuis 1930, Giersberg attirait attention sur la possibilité de l'utilisation, pour l'étude des extraits hypophysaires) des cellules pigmentaires autres que celles de la peau de grenouille. La spécificité de cette réaction a été mise en doute aussi par Zondek et Grusfeld.

Voulant découvrir un test plus spécifique, Zondek et Krohn ont eu recours aux poissons. Ces auteurs ont remarqué que l'injection des extraits hypophysaires, même dépourvus de prolan, détermine une expansion des érythrophores (cellules qui contiennent un pigment rouge et qui sont situées sur les nageoires ventrales et dorsales).

Les érythrophores appartiendraient, selon Zondek et Krohn, à la même série de cellules que les mélanocytes et réagissent comme celles-ci à l'action de l'hormone mélanophorique ou mélanotrope — (J. Verne), contenue dans

des extraits posthypophysaires ou plutôt dans des extraits obtenus en partant du lobe postérieur et du lobe intermédiaire attaché à la posthypophyse.

En poursuivant leurs expériences avec l'extrait du lobe intermédiaire, Zondek et Krohn ont mieux observé et décrit la marche de leur réaction. Après l'introduction de cet extrait, il se produit de la dilatation des érythrophores ainsi que des mélanophores, à la suite de quoi le poisson devient foncé et verdâtre. Mais ce noircissement peut être produit par une quantité de substances non spécifiques. Ce n'est donc que la réaction érythrophorique des nageoires qui constitue un test spécifique et le seul valable pour la détection de « l'hormone mélanotrope ». Parfois, quoique rarement, on peut observer au lieu de la dilatation habituelle, la contraction des mélanocytes, mais les érythrophores présentent toujours le phénomène de dilatation.

Zondek et Krohn ont beaucoup insisté sur la spécificité de cette réaction érythrophorique, qui serait négative avec toute une série de produits organiques et pharmacologiques. Ces auteurs ont même déterminé une unité de l'hormone pigmentaire, unité Vairon ou P. E. (*Phoxinus Einheit*), c'est-à-dire la quantité minima qui provoque au bout d'une demi-heure une tache rouge sur les nageoires des vairons, de longueur déterminée. Une unité Phoxinus correspondrait à 1 gamma ou 0 gr. 000001 de l'hormone mélanophorique.

En 1924, B.-A. Houssay et Ungar ont pensé que les trois lobes de l'hypophyse jouent un rôle dans la pigmentation des téguments de la grenouille. Plusieurs autres auteurs et en particuliers Herring, Hogben et Winton,

Atwell ont ensuite émis l'hypothèse que l'hormone mélanotrope est élaborée seulement dans le lobe intermédiaire. Van Dyke en faisant des extraits des parties de l'hypophyse cytologiquement vérifiées a abouti aux mêmes conclusions.

Quelques observations d'ordre morphologique ont attiré l'attention sur l'importance du lobe intermédiaire et sur ses relations avec la coloration des téguments chez les animaux inférieurs. C'est ainsi que Marx, étudiant le système nerveux central de la salamandre — animal connu pour ses changements de couleur,— a remarqué les dimensions exceptionnelles du lobe intermédiaire de l'hypophyse. Bayer a vu une grenouille avec le lobe intermédiaire détruit par un trématode ; cette grenouille était remarquable par la couleur claire de ses téguments. Mais ce sont surtout les travaux de Zondek et Krohn, qui ont précisé les rapports existant entre le lobe intermédiaire et l'hormone mélanotrope.

En déterminant quantitativement, grâce au test érythrophorique des vairons, la teneur de l'hormone dans toutes les parties de l'hypophyse, Zondek et Krohn ont conclu que la concentration de cette hormone, calculée par rapport au poids du tissu hypophysaire, est de beaucoup la plus forte dans le lobe intermédiaire, où elle atteint huit fois la concentration de l'hormone dans le lobe postérieur et quinze fois celle du lobe antérieur.

En se basant sur ces résultats, Zondek et Krohn soutenaient que l'hormone mélanotrope est élaborée exclusivement dans le lobe intermédiaire et qu'elle diffuse secon-

dairement dans d'autres parties de l'hypophyse. Cette hormone a donc reçu le nom d'Interméline.

Certains physiologistes ont fortement critiqué cette dénomination, pourtant commode, la trouvant inexacte. Au cours de recherches ultérieures, Jores s'efforçait de prouver que l'interméline de Zondek et Krohn n'est pas identique à l'hormone mélanotrope, mais qu'elle présente des propriétés qui permettent de l'appeler « hormone érythrophorique ». D'autres auteurs sont arrivés aux conclusions semblables. En particulier Rémy Collin et Drouet ont démontré l'existence d'une dissociation entre les effets érythrophorique et mélanophorique chez le vairon. Stutinski, dans une série des recherches minutieuses, a mis en doute la spécificité du phénomène de l'expansion des érythrophores des poissons.

D'autres ont soutenu l'hypothèse que l'hormone mélanotrope n'est pas élaborée par le lobe intermédiaire mais par les cellules basophiles disséminées dans toute l'hypophyse.

Les dernières recherches de Jores, de Koller, de Rodewald, de Florentin et Stutinski sont consacrées surtout à la détermination des rapports qui semblent exister entre l'œil et les téguments, par l'intermédiaire de l'hormone mélanotrope (réflexe opto-pigmentaire). Par ailleurs on s'efforce d'élucider le rôle de l'hormone mélanotrope dans la pigmentation normale et pathologique, ainsi que les conditions d'élimination de cette hormone au cours de la grossesse (Konsuloff, Mandelstamm, L. Binet, J. Verne et Mlle Luxembourg) et au cours de diverses maladies dues à l'hyperfonctionnement hypophysaire (R. Collin et Drouet).

CHAPITRE III.

MODE D'EXTRACTION ET PROPRIETES CHIMIQUES DE L'HORMONE MELANOTROPE.

En même temps qu'ont été effectuées les recherches consacrées à la découverte d'un test physiologique spécifique de la substance mélanophorotrope de l'hypophyse, quelques auteurs, en particulier Zondek et Krohn, ensuite Dietel, Jores ont mis au point la méthode d'isolement de cette substance. La technique primitive employée par Zondek et Krohn consistait à broyer l'hypophyse et à la bouillir dans l'acide acétique à 0,25 pour cent.

Cette méthode a été remplacée ensuite par un autre procédé, basé sur la dessiccation de l'organe dans l'acétone. La poudre ainsi obtenue est traitée par l'acide acétique à 0,25 pour cent, bouillant, ce qui permet d'extraire presque la totalité de l'intermédiine.

Jores et Lessen obtiennent l'extrait encore plus concentré par l'action de la soude en solution décinormale.

En général la séparation de l'intermédiine des autres hormones hypophysaires diffère selon l'utilisation de la totalité ou bien d'une partie seulement de l'hypophyse.

Dietel débarrasse l'interméline de l'ocytocine et de la vasopressine en employant l'hydroxyde de baryum. D'autres auteurs utilisent l'alcool à 70°. Le nouveau procédé de Jores est basé sur le phénomène physique de l'absorption de l'hormone mélanotrope par le kaolin. L'urine légèrement acidifiée est agitée avec du kaolin qu'on traite ensuite trois à quatre fois par la solution décinormale de soude. Cet extrait est neutralisé et concentré dans le vide.

L'hormone mélanotrope obtenue à l'état pur (Rowe 1928, Stehle 1934, Hogben 1936, Zondek et Krohn) se présente sous forme de poudre blanche et amorphe. D'après Zondek et Krohn cette poudre est soluble dans l'eau, difficilement soluble dans le benzol et le chloroforme, insoluble dans l'éther et l'acétone. Sa solubilité dans l'alcool augmente avec le degré de sa pureté chimique. L'interméline est difficilement détruite par les alcalis à froid, ce qui la distingue de l'ocytocine et de la vasopressine, peu résistantes à l'action des bases. C'est justement cette propriété qui a permis d'obtenir des extraits ne renfermant que la substance mélanotrope. Les acides concentrés chauds détruisent rapidement les trois substances, par contre les acides très faibles agissent sur l'hormone mélanotrope moins vite, que sur d'autres composantes de l'extrait total de la posthypophyse.

L'interméline est facilement détruite par la trypsine, un peu moins vite par la pepsine. L'ocytocine et la vasopressine sont aussi attaquées par la trypsine, mais résistent à l'action de la pepsine (Dale, Abel).

L'hormone mélanotrope présente une sensibilité par-

ticulière à l'action des rayons ultra-violet. Le rayonnement d'une lampe à vapeur de mercure à 15 centimètres de distance détruit, au bout d'une demi-heure presque la totalité de l'hormone. L'interméline est très facilement absorbée par les substances poreuses, telles que le kaolin, le charbon animal et la magnésie calcinée.

L'hormone mélanotrope est difficilement dialysable (ce qui a été prouvé par les expériences de l'ultrafiltration, réalisées par Dreyer et Clark) — mais pénètre par les membranes plus vite que les autres hormones posthypophysaires. Chimiquement il s'agirait d'une substance proche des albumines ou des peptides.

CHAPITRE IV

LA SPECIFICITE DU TEST BIOLOGIQUE DE L'HORMONE MELANOTROPE.

Il est évident que la présence de l'hormone mélanophorique peut être décelée seulement à l'aide d'un test biologique spécifique. Or il semble d'après les dernières recherches que le test mélanophorique, utilisant la peau de grenouille et le test érythrophorique, sur le vairon, de Zondek ne sont pas seulement différents au point de vue sensibilité mais qu'ils présentent aussi des différences qualitatives.

En publiant les résultats de leurs recherches, Zondek et Krohn ont posé la question de la valeur comparée de ces deux réactions biologiques. Ils croient que seule la réaction érythrophorique des vairons présente une spécificité valable, car la réaction mélanophorique peut être produite par d'autres facteurs. Jores soutient le contraire et pense que la réaction mélanophorique de la peau de grenouille est à l'égard de l'hormone mélanotrope suffisamment spécifique et expérimentalement acceptable. Ehrhardt l'a vérifié avec 1500 substances chimiques, obtenant toujours une réponse

négative, ce qui plaiderait en faveur de la spécificité de cette réaction.

Si Trendelenburg et Ehrhardt ont observé que certaines substances étrangères (quinine, choline, acétylcholine, paraldéhyde, caféine) peuvent provoquer l'étalement des mélanophores, ces substances agissent en concentrations telles, qu'au point de vue pratique on peut ne pas compter avec elles.

Les résultats des expériences de Di Mattei sont en opposition avec les conclusions des auteurs précédents. Di Mattei a observé, que certaines substances qui servent à la conservation des extraits hypophysaires commerciaux provoquent facilement la mélanophoro-dilatation. Ces faits prouveraient que la spécificité de la réaction mélanophorique de la grenouille, n'est pas absolue et nous obligeraient par conséquent à nous méfier de conclusions trop hâtives.

Zondek et Krohn prétendaient que la réaction érythrophorique des vairons constitue le test biologique spécifique de l'interméline. Selon d'autres auteurs, les réactions des cellules mélaniques de la grenouille et celles des érythrophores du vairon, ne sont pas du tout superposables. Giersberg opposa nettement le comportement des mélanocytes aux réactions des érythrophores. Les premiers auraient une double régulation hormono-nerveuse, probablement d'origine sympathique, les seconds seraient indépendants du système nerveux et obéiraient seulement aux influences hypophysaires.

C'est ainsi que Abolin et Giersberg ont montré l'action tout à fait différente de l'adrénaline sur les mélanophores et les érythrophores, Jores et Lessen ont soutenu cette con-

ception. D'après Hogben le comportement des mélanocytes et des érythrophores ne serait parallèle que chez une espèce zoologique déterminée (Urodèles).

R. Collin et Drouet ont montré qu'il existe chez le vairon, une dissociation entre les mélanophores et les érythrophores.

D'autres recherches ont démontré que les extraits hypophysaires, traités par les alcalis, augmentent l'expansion des mélanophores et diminuent celle des érythrophores.

L'extrait de poudre de l'hypophyse obtenu par la solution de chlorure de sodium à 0,6 pour cent, ne dilate que les érythrophores, n'agissant pas sur les mélanophores (Jores et Will).

La difficulté des recherches est encore augmentée du fait que divers animaux ne donnent pas la même réponse biologique (Collin et Drouet). C'est ainsi que la pitressine provoque la contraction des mélanocytes des vairons et la dilatation des cellules pigmentaires chez la grenouille.

Stutinski a repris les expériences de Zondek et Krohn. Il a remarqué que des vairons femelles ne présentent pas d'expansion des érythrophores, quelle que soit la dose de l'hormone introduite. L'expansion des érythrophores chez le vairon mâle est plus constante avec les extraits posthypophysaires, mais elle se produit aussi avec toute une série d'extraits endocriniens, ce qui ne correspond pas aux résultats de Zondek et Krohn. Stutinski a donc conclu que l'érythrophoro-dilatation ne peut pas servir comme test de l'hormone mélanotrope. R. Collin et Drouet reportent ces faits au degré de la maturité des gonades, car ils ont obtenu

l'expansion des érythrophores chez les vairons des deux sexes.

Plusieurs auteurs ont mis en doute la spécificité de la réaction mélanophorique chez la grenouille. Ils ont prouvé que cette réaction peut être positive après injection de divers extraits glandulaires. Ceux qui en ont fait des tests biologiques (Jores, Collin et Drouet) soutiennent quand même la spécificité de cette réaction et expliquent les réponses positives avec les extraits glandulaires par la présence fortuite de l'hormone mélanotrope.

Nous avons déjà parlé de l'utilisation par Trendelenburg et Ehrhardt des fragments isolés de la peau de grenouille, comme test biologique de l'interméline. Dans le même ordre d'idées, il faudrait citer les expériences de Boettger, qui observait l'action de l'hormone mélanotrope sur les nageoires isolées du vairon. Cet auteur croyait que cette réaction était plus spécifique que celle sur le vairon vivant, mais les expériences ultérieures n'ont pas confirmé les espérances. Nous traiterons ultérieurement le test basé sur le phénomène de l'expansion des mélanocytes dans l'écaille isolée du poisson.

✱
* *

Nous voyons donc que la question de la valeur biologique et de la spécificité de différents tests utilisés pour déceler la présence de l'hormone mélanotrope est loin d'être résolue, et demande des recherches beaucoup plus poussées.

CHAPITRE V

PRESENCE DE L'HORMONE MELANOTROPE DANS LES TISSUS ET LES HUMEURS DE L'ORGANISME.

En 1924, B.A. Houssay et Ungar ont observé chez la grenouille la réaction mélanophorique positive avec les extraits provenant de toutes parties de l'hypophyse. Ils ont donc conclu que cette hormone est contenue dans toute l'hypophyse sans distinction du tissu hypophysaire. Zondek et Krohn, à l'aide du test érythrophorique des vairons, ont posé la question de l'interméline, hormone spécifique, élaborée dans la « pars intermedia » de l'hypophyse, mais diffusée dans les lobes antérieur et postérieur.

Les recherches ayant pour but la détermination de la présence de l'hormone mélanotrope dans divers organes ne concordent pas toujours, sans doute à cause de l'utilisation de tests biologiques différents.

Se servant du test des érythrophores du vairon, Zondek et Krohn, ont décelé l'interméline dans le troisième ventricule, dans le tuber, dans la région hypothalamique et en général autour de centres nerveux végétatifs. Cette hormone n'a pu être trouvée que très irrégulièrement dans le

liquide ventriculaire, elle n'existerait pas du tout dans le liquide céphalo-rachidien. Zondek et Krohn utilisent cette observation comme un argument en faveur de l'indépendance de l'interméline car Cushing et Goetsch, Dixon et Trendelenburg démontraient toujours la présence de l'ocytocine et vasopressine dans le liquide céphalo-rachidien. Tous les essais de Zondek et Krohn pour déceler la présence de l'hormone mélanotrope dans d'autres tissus ou humeurs organiques furent constamment négatifs.

Par contre Dietel, met en doute l'individualité de l'interméline comme hormone spécifique élaborée par le lobe intermédiaire de l'hypophyse. Il fait observer que la répartition de l'hormone mélanotrope dans les trois lobes hypophysaires ne permet aucune conclusion en ce qui concerne le lieu de la production de l'hormone.

Ehrhardt et ensuite Roth, en implantant aux amphibiens des fragments histologiquement analysés du tissu hypophysaire, ont conclu que l'hormone mélanotrope est contenue principalement dans le lobe antérieur et surtout dans ses cellules basophiles.

Jores, tout en conseillant de se méfier des conclusions hâtives basées sur les expériences trop peu nombreuses, ne conteste pas la valeur des arguments de Roth.

R. Collin et Florentin ont prouvé que l'ébauche hypophysaire, histologiquement encore non différenciée, élabore déjà le principe mélanotrope. R. Collin et Drouet pensent donc que « l'interméline » provient non seulement des cellules du lobe intermédiaire qui est chez l'homme à l'état rudimentaire, mais aussi des cellules principales chromophobes de toute la glande pituitaire. C'est pourquoi le prin-

cipe mélanotrope, est réparti dans les différents lobes. La concentration inégale de ce principe dans trois parties de l'hypophyse serait proportionnée à la quantité respective des cellules chromophobes.

La question de l'individualité de l'hormone mélanotrope est très discutée par de nombreux auteurs.

Nous savons déjà que Zondek et Krohn défendent la conception de l'interméline comme hormone propre. Par contre Dietel soutient que la colloïde du lobe intermédiaire pénètre dans le lobe postérieur, pour y être activée ou transformée par une liaison avec un autre facteur hormonal.

Jores se basant sur le fait que les extraits posthypophysaires augmentent leur action mélanotrope sous l'influence des alcalis, pense qu'il existe peut-être dans la post-hypophyse une préhormone qui subit une transformation sous l'action du sang ou grâce à un mécanisme biologique où l'action de la lumière, agissant sur la rétine, joue un rôle principal (Koller-Rodewald).

D'après Jores et Sulzberger l'interméline de Zondek englobe deux substances différentes, dont une agit sur les érythrophores, l'autre sur les mélanocytes. A côté d'elles, il existerait dans l'interméline un troisième principe ayant une action anti-polyurique.

*
* *

La présence du facteur mélanotrope dans différents tissus et humeurs de l'organisme a été recherchée par plusieurs endocrinologistes. Leurs méthodes de détection ayant

varié, il n'est pas surprenant de voir des résultats très contradictoires.

C'est ainsi que Krogh et Mac Lean ont décelé l'hormone mélanotrope dans le dialysat du sang humain ou du sang animal. Jores aussi a découvert la présence de cette hormone dans le sang. Il a même calculé la concentration de l'hormone qui répondait à 0,5-1,5 unités grenouille dans 10 centimètres cubes et serait plus forte dans les globules que dans le plasma. Aussi Dietel a trouvé l'hormone mélanotrope dans le sang et Kustner dans le sérum des éclamptiques et pendant la grossesse normale. Par contre Trendelenburg, Ehrhardt, ainsi que Zondek et Krohn n'ont pu déceler l'hormone dans aucun liquide organique. Exceptionnellement Zondek a noté une seule fois la présence de traces de l'interméline dans le liquide du plexus choroïde d'une éclamptique.

Mêmes controverses à propos de la présence de cette hormone dans les organes (cœur, poumon, foie, rein, cerveau). Dietel la trouvait presque constamment et surtout dans le foie et dans l'œil, tandis que ni Ehrhardt ni Trendelenburg n'ont jamais pu la déceler. D'après les recherches de Zondek et Krohn, seul le plancher du iv^e ventricule renfermerait l'interméline. D'autres auteurs se sont occupés de la recherche de l'hormone dans le placenta éclamptique où elle a été souvent décelée, tandis que dans le placenta normal elle n'existe jamais.

Plus récemment R. Collin et Florentin ont démontré la présence du principe mélanotrope dans le ganglion de Gasser, dans les ganglions rachidiens, dans la chaîne sympathique latéro-vertébrale et dans le myocarde. Tous ces

tissus renfermeraient l'hormone mélanotrope d'une façon irrégulière, ce qui rappelle le phénomène de sécrétion intermittente observé par Collin et Drouet dans l'urine. Ajoutons enfin que Konsuloff a trouvé l'hormone mélanotrope dans le colostrum, Blinov et Branover dans la salive des malades atteints de troubles psychiques. Mais c'est surtout la recherche de l'hormone mélanotrope dans l'urine qui a préoccupé un grand nombre d'auteurs. Ici comme ailleurs leurs résultats n'ont pas été les mêmes. Zondek et Krohn, en se servant du test érythrophorique, ont toujours eu des réponses négatives, même après l'introduction intraveineuse de l'interméline. Dietel trouve le principe mélanotrope dans l'urine de l'homme et de la femme. La plupart des chercheurs poursuivaient l'idée de découvrir une nouvelle méthode de diagnostic précoce de la grossesse, basée sur la présence ou l'absence de l'hormone mélanotrope. Ces expériences ayant un rapport étroit avec nos recherches personnelles seront rapportées avec plus de détails dans un chapitre spécial.

Mentionnons encore que R. Collin et Drouet décrivent la réaction mélanotrope positive avec l'urine des personnes atteintes de tumeurs hypophysaires, de l'hyperthyroïdie, des hémorragies rétinienne, au cours des rétentions chlorurées et chez les femmes pendant les règles. Drouet, Mathieu et Colleson observent la mélanophoro-réaction positive dans les cas de migraine. Ils déduisent donc que la migraine peut être en rapport avec l'hyperfonctionnement hypophysaire, la réaction mélanophorique positive étant l'indice d'un déséquilibre sécrétoire de la glande pituitaire.

R. Collin et Drouet ont aussi constaté que cette réaction n'est pas permanente, mais qu'elle suit un rythme particulier. Il faut donc poursuivre l'expérimentation pendant longtemps pour saisir cette élimination périodique. Il est difficile de dire si cette périodicité est due à l'excrétion rythmée de la glande pituitaire ou si elle dépend d'un autre facteur.

CHAPITRE VI

ACTION BIOLOGIQUE DE L'HORMONE MELANOTROPE

Les chercheurs n'ont pas manqué d'étudier l'action de l'hormone pigmentaire. L'hormone mélanotrope joue sans doute un rôle important chez les amphibiens. Elle facilite ou conditionne les changements de couleur du tégument en l'accommodant à la coloration du milieu extérieur. Les hypothèses qui tendent à rapprocher cette action du mécanisme de la pigmentation de l'homme manquent encore de base expérimentale solide. Il est difficile, en effet, de comparer l'appareil pigmentaire des amphibiens représenté par un réseau de cellules contractiles, à la pigmentation du tégument humain où le pigment est disséminé uniformément dans les cellules dermiques fixes. Il est par ailleurs significatif, que Zondek n'a pas pu trouver plus d'intermédiine chez les nègres que chez les blancs. Vilter a rapproché le mélanoblaste épidermique des mammifères du mélanocyte des amphibiens. Cet auteur, utilisant l'hormone posthypophysaire en poudre, a obtenu expérimentalement chez les cobayes et les lapins une hyperpigmentation locale très marquée. Watrin, injectant sous la peau

l'extrait posthyphysaire (qui contient toujours de l'hormone mélanotrope) a pu provoquer la repigmentation de plaques de vitiligo chez l'homme.

L'hyperpigmentation cutanée observée couramment pendant la grossesse (chloasma des femmes enceintes) a suggéré l'idée de l'existence de l'hypersecrétion de l'hormone mélanotrope parallèle à l'hypersecrétion du lobe antérieur de l'hypophyse.

D'autre part, l'hyperpigmentation cutanée dans la maladie d'Addison a attiré l'attention sur les rapports possibles entre l'hormone mélanotrope et l'adrénaline. En effet Zondek et ensuite Jores ont prouvé qu'il existe une sorte d'antagonisme entre l'adrénaline d'une part et l'hormone mélanotrope d'autre part. Après injection d'adrénaline la concentration de l'hormone mélanotrope baisse fortement.

Konsuloff utilisant, d'après notre technique, l'écaille isolée du cyprin, aurait obtenu avec le sérum d'Addisoniesu la réaction mélanophorique positive, qui n'a pas lieu normalement. On a prétendu aussi, que la quantité de l'hormone mélanotrope est nettement augmentée dans le sang des malades atteints de néoplasmes pigmentés (Astwood). Rodewald a révélé dernièrement, chez un nombre important de carcinomateux, la présence dans le sang d'une forte quantité de substance antimélanotrope, analogue à celle découverte par Kustner dans le sang des femmes enceintes.

Jores, qui a décelé l'hormone mélanotrope dans l'œil a établi l'existence de rapports entre l'organe visuel et l'hypophyse. Cet auteur prétend que l'hormone mélanotrope facilite la formation du pourpre rétinien et raccourcit le temps d'accommodation à l'obscurité. Chez les animaux

gardés à l'obscurité on aurait démontré l'augmentation de la concentration de l'hormone, en même temps Koller et Rodewald ont attiré l'attention sur les rapports existant entre la lumière et l'hypophyse.

Dans ses recherches ultérieures, Jores a observé que les mêmes effets physiologiques qu'on constate dans l'œil sous l'action de l'obscurité peuvent être obtenus par l'action de l'hormone mélanotrope. Cette hormone administrée chez l'homme par instillation dans le sac conjonctival aurait raccourci considérablement le temps de l'accommodation de l'œil à l'obscurité. Certaines recherches semblent aussi prouver que les animaux nyctalopes (hibou) possèdent dans l'œil une forte concentration de l'hormone mélanotrope.

Malgré que Buschke n'a pu confirmer chez l'homme les résultats signalés par Jores (l'action de l'hormone sur le temps de l'accommodation), ce dernier soutenant et développant sa théorie, évoque les rapports possibles qui existent entre l'héméralopie (avitaminose A) et la carence en hormone mélanotrope.

Récemment Jores, se basant sur les travaux de Koller et Rodewald, a construit une belle hypothèse générale qui considère l'hormone pigmentaire comme un facteur qui conditionne l'action biodynamique de la lumière et de l'obscurité sur les rythmes des sécrétions endocrines de l'homme (1).

(1) D'où ces hypothèses un peu fantasques : les accouchements nocturnes plus fréquents seraient dûs au réflexe opto-hypophysaire, qui stimule l'action sécrétoire du lobe antérieur.

Mentionnons en passant les recherches de Bissonnette et Benoit, qui ont enregistré les changements rythmiques dans le cycle génital des oiseaux et des mammifères, sous l'influence des variations de la lumière, l'hypophyse paraissant être le relai de ce réflexe opto-sexuel.

Les dernières recherches de Fldrentin et Stutinski ont montré l'image histologique qui fixe le phénomène du réflexe photo-pituitaire. Les grenouilles maintenues dans l'obscurité complète, montrent au bout de quelques jours des changements structuraux de l'hypophyse. Ces changements consistent en la disparition de cellules chromophobes et en une augmentation du nombre des cellules chromophiles (surtout éosinophiles). Dans le lobe intermédiaire on note une augmentation de volume des cellules et leur transformation colloïde.

D'autres recherches de Stutinski, menées dans le même ordre d'idées, ont démontré que sous l'influence d'une illumination forte et prolongée la grenouille a une hypophyse qui présente l'augmentation des cellules chromophobes à affinités plus ou moins basophiles et une diminution des cellules chromophiles. Ici également les changements les plus marqués se produisent dans le lobe intermédiaire.

En marge de ces expériences, il ne serait pas superflu de souligner l'importance d'une récente communication de Pines et Grewing, qui ont décrit l'existence de fibres nerveuses reliant le noyau supra-optique (sous le chiasma) et l'hypophyse. Plusieurs auteurs ont tenté d'établir le rapport entre l'hormone mélanotrope et les autres glandes endocrines. Précédemment nous avons mentionné les travaux concernant les rapports entre l'intermédiine et l'adré-

naline. R. Collin et Drouet ont posé la question de relations entre la thyroïde et l'hypophyse, en utilisant la réaction mélanophorique comme preuve de l'hyperfonctionnement hypophysaire. Ils ont remarqué que cette réaction était souvent positive dans les cas de l'hyperthyroïdie et dans les états parabasedowiens, ce qui les a amenés à dire que l'hyperthyroïdie est fréquemment un syndrome au moins bi-glandulaire : hypophysaire et thyroïdien.

On ne saurait omettre les recherches qui ont pour sujet l'action de l'hormone mélanotrope sur le métabolisme de l'eau. La contraction et la dilatation des cellules pigmentaires est probablement sous la dépendance des échanges de l'eau dans la cellule. L'intermédine aurait la propriété de fixer l'eau dans le plasma cellulaire.

Cette conception est corroborée par les travaux de Dietel. Cet auteur affirme l'action dilatatrice de l'hormone mélanotrope sur les capillaires et par là sur la circulation sanguine chez les animaux à sang froid et chez ceux à sang chaud. Tandis que chez les amphibiens cette hormone aurait une action antidiurétique, chez les animaux à sang chaud, son effet serait masqué par un facteur diurétique contenu dans l'hypophyse. On ne sait pas si cette action doit être attribuée à l'hormone mélanotrope ou à un autre principe contenu dans le lobe intermédiaire. Son action antipolyurique s'exercerait cependant sans modifier l'excrétion chlorée, ce qui le différencie de la pitressine.

CHAPITRE VII

HORMONE MELANOTROPE DE LA GROSSESSE.

Les recherches d'Aschheim et Zondek sur la présence des hormones anté-hypophysaires dans l'urine des femmes enceintes, nous ont dotées d'une excellente méthode du diagnostic de la grossesse. La voie tracée par ces deux chercheurs a été reprise par différents expérimentateurs, qui se sont efforcés de trouver dans l'urine des femmes enceintes d'autres substances hormonales d'origine hypophysaire.

C'est ainsi que Fontès a réussi à déceler dans de telles urines des quantités appréciables de l'ocytocine. Mais ces résultats n'ont pas été confirmés par Wodon, Hennequin et Mlle Harmand.

Il semble bien que l'hyperactivité hormonale de la posthypophyse puisse être plus facilement déterminée dans l'urine au cours d'accidents toxiques de la grossesse, comme nous l'ont montré Hofbauer, Anselmino et Hoffmann, Cushing.

Il était logique de supposer, que la présence de l'hormone du lobe intermédiaire dans l'urine des femmes en-

ceintes, aurait pu servir comme un nouveau test biologique de grossesse. Plusieurs physiologistes se sont donc efforcés de déterminer les relations entre la grossesse et l'activité hormonale du lobe intermédiaire.

Au cours du rappel historique de la découverte de « l'interméline », nous avons mentionné, que Ehrhardt a observé la réaction mélanophorique (avec la peau de grenouille) en utilisant l'extrait du placenta d'une femme éclamptique. Le même auteur a conclu ensuite que la réaction mélanophorique est fréquemment positive avec l'urine des femmes enceintes. Dietel a observé que le sérum et l'urine des femmes éclamptiques, ainsi que l'urine des femmes enceintes contenaient le principe mélanotrope, dont la concentration serait plus forte pendant les couches qu'au cours de la gestation.

Kustner et Biele ont obtenu des résultats semblables. Gross a signalé la présence de l'hormone mélanotrope dans le liquide céphalo-rachidien, dans l'urine concentrée et dans le sérum des femmes enceintes.

Drouet et Florentin, en utilisant la technique de Collin et Drouet, ont décrit des résultats semblables mais assez irréguliers, car parfois certaines urines se sont montrées « positives » sans qu'il y ait grossesse. Ces auteurs expliquent ce phénomène par la décharge intermittente des hormones hypophysaires dans certaines conditions physiopathologiques.

Par contre Zondek et Krohn n'ont pu déceler dans l'urine des femmes enceintes la moindre trace de l'interméline (Ils utilisaient leur test érythrophorique du vairon).

Plus récemment Puccioni et Sirotich ont conclu, que

le sérum des femmes enceintes ne contient pas de substance mélanotrope pendant la grossesse, mais que cette substance apparaît juste avant le terme. Inversement, l'urine des femmes enceintes donnait la réaction mélanophorique positive au cours des quatre premiers mois de la grossesse et devenait négative à l'approche du terme.

Konsuloff modifia la technique primitive du test mélanophorique de la grenouille en procédant d'abord à l'hypophysectomie de ces batraciens. Les grenouilles, devenues pâles à la suite de cette intervention, noircissaient rapidement après l'injection dans le sac lymphatique dorsal de quelques centimètres cubes de l'urine des femmes enceintes. Malheureusement l'auteur n'a pas rapporté si cette réaction était suffisamment spécifique et si elle était constante.

L'utilisation de la réaction mélanophorique de la grenouille, comme test biologique de la grossesse ne repose pas, selon Jores et Helbronn, sur des bases d'une solidité suffisante. Ces deux auteurs ont mis en évidence que la concentration de l'hormone mélanotrope dans le sang humain au cours de la grossesse, ne varie pas assez pour influencer les mélanocytes du tégument cutané de la grenouille. Galanski, élève de Jores, a vérifié dernièrement toute une série de tests biologiques qui utilisent la peau de grenouille. Il a conclu que seulement 62 pour cent d'urines des femmes enceintes et 36 pour cent d'urines normales donnent la réaction mélanophorique positive. Se basant sur le travail de Galanski, Jores soutient ainsi qu'un tiers des réactions mélanophoriques positives n'a rien à voir avec la présence de l'hormone mélanotrope.

A la suite de travaux de Giersberg, de Zondek et Krohn, d'autres chercheurs ont essayé de remplacer la grenouille, comme animal-test, par divers poissons. Mandelstamm a décrit sa méthode de diagnostic précoce de la grossesse, basée sur l'observation du phénomène de dilatation des mélanocytes chez la bouvière (*Gastrosteus*). D'abord il a injecté à ce poisson de l'urine d'une femme enceinte. Ensuite il changea les conditions de l'expérience, en ajoutant diverses quantités de l'urine à l'eau de l'aquarium. Le résultat positif, c'est-à-dire l'expansion des mélanocytes se présente sous forme de noircissement du dos et des flancs des poissons. Mandelstamm arrive à la conclusion que 75 pour cent des cas des grossesses récentes peuvent être diagnostiquées grâce à son test, dont la spécificité serait suffisante au point de vue pratique.

Ces expériences répétées par Puccioni et Sirotich ont donné des résultats moins convaincants, mais ont révélé un phénomène curieux et déjà mentionné par nous, celui de la diminution du pourcentage des cas positifs dans la grossesse avancée.

En 1934, Léon Binet, Jean Verne et nous-même avons publié les premiers résultats de nos recherches sur l'utilisation de l'écaille isolée du poisson, comme test biologique de la présence d'une substance mélanotrope dans les urines des femmes enceintes. Nos recherches, portant sur trente-deux échantillons d'urine, dont dix-huit de femmes enceintes ont guidé les expériences ultérieures qui font l'objet du chapitre suivant.

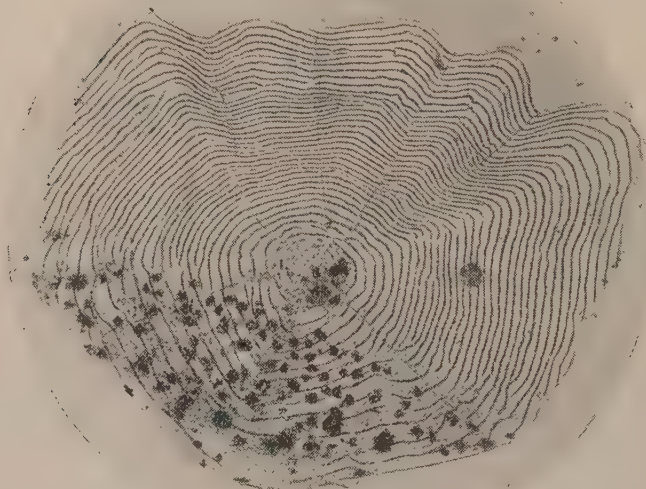
CHAPITRE VIII

EXPERIMENTATION PERSONNELLE.

En 1934 Léon Binet, Jean Verne et nous-même, avons commencé l'étude des réactions des cellules pigmentaires des écailles des poissons, à l'égard des extraits post-hypophysaires. Ces expériences ont démontré que certains extraits, contenant une forte concentration de l'hormone mélanotrope et qui de ce fait provoquent une expansion des mélanocytes de la grenouille elle ne possède pas de nerfs pigmento-moteurs, agissent nettement sur les mélanocytes de l'écaille isolée des poissons.

Les mélanocytes de l'écaille isolée des poissons, étudiés surtout par Catherine Veill, constituent un réactif biologique de grande valeur, qui permet d'éliminer l'influence du système nerveux central et celle des glandes à sécrétion interne. Les recherches de différents auteurs, qui ont décelé dans l'urine des femmes enceintes la présence du principe mélanotrope, nous ont amenés à reprendre l'expérimentation sur l'action de certaines urines sur l'écaille isolée du poisson. Après une série d'essais nous avons choisi comme réactif les écailles du cyprin bronzé

(*Carassius vulgaris* Nilss.) qui est assez courant en Europe et facile à se procurer.

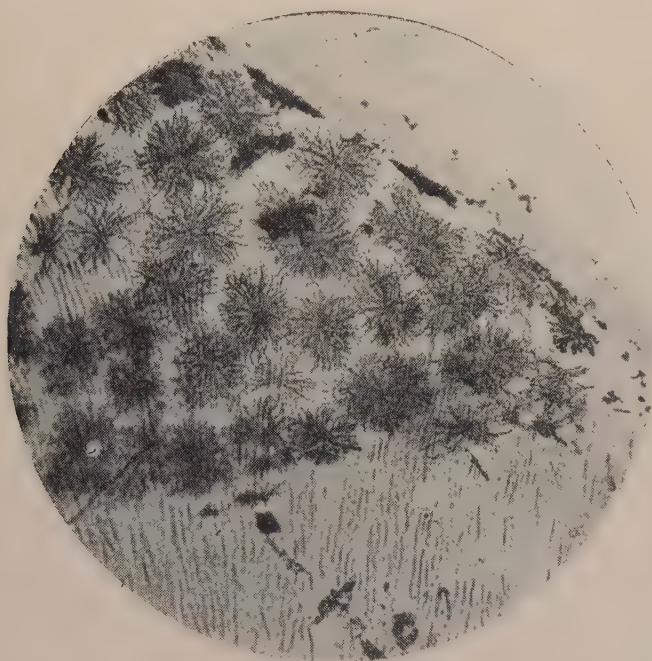


Ecaille isolée de la région dorsale de *Carassius vulgaris*.
On voit la zone où se trouvent localisés les mélanocytes.

Vingt-quatre heures avant l'expérience, nous plaçons le cyprin dans un récipient à fond blanc, exposé à la lumière dispersée. Sous l'action de ce facteur l'animal devient clair, ce qui est dû à la contraction des mélanocytes.

Il est facile d'extirper, avec une pince, l'écaille sans

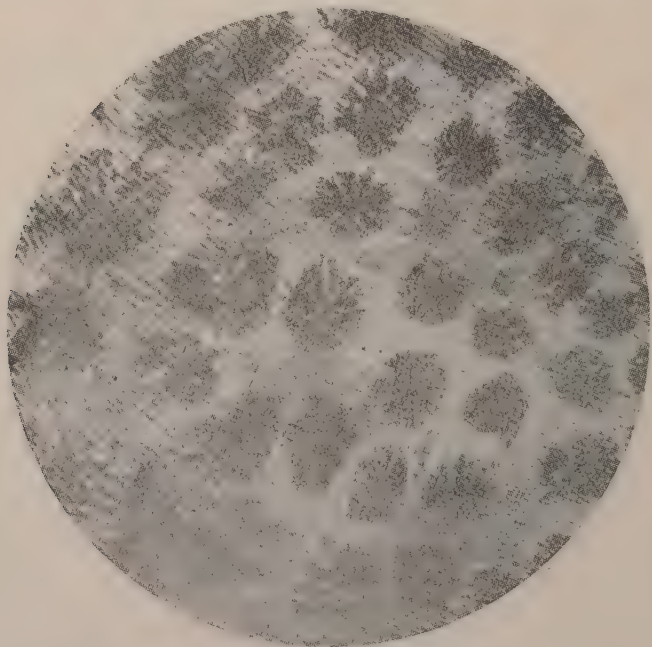
léser trop les cellules pigmentaires. Les écailles isolées sont placées aussitôt dans un verre de montre contenant



Mélanocytes d'une écaille de Carassius; en expansion après le traitement par l'extrait d'urine de femme enceinte de trois semaines.

respectivement l'extrait étudié et le sérum physiologique dilué de moitié, qui sert pour l'étude du comportement des écailles témoins. L'urine pure ou diluée se montre trop toxique pour les mélanocytes. Nous avons donc utilisé un extrait obtenu par précipitation par l'acétone.

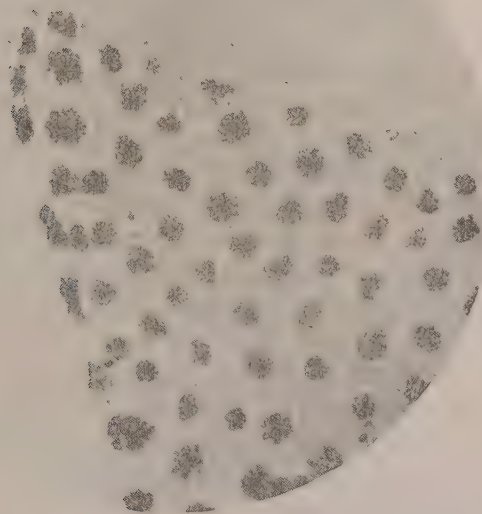
La marche de cette opération est la suivante: 300 à 500 centimètres cubes de l'urine, fraîchement recueillie, sont



Mélanocytes très dilatées, d'une écaille de Carassius, après traitement par l'extrait d'urine d'une femme enceinte.

traités par la même quantité d'acétone. Il se forme un précipité plus ou moins dense, blanchâtre qui se dépose ensuite dans le fond du ballon. Après vingt-quatre heures de repos, nous décantons le liquide surnageant et nous centrifugeons le reste du liquide qui reste avec le précipité pen-

dant trois minutes environ. Ensuite nous éliminons le liquide avec une pipette et nous lavons le précipité à l'acé-



Mélanocytes d'une écaille de *Carassius*, traitée par l'extrait d'urine témoin (urine d'homme). *Les cellules pigmentaires, contractées avant l'expérience, sont demeurées telles.*

tone dilué de moitié avec de l'eau distillée. Nous le soumettons à une nouvelle centrifugation. Le précipité lavé est traité par l'alcool à 70° et agité pendant dix minutes à l'aide d'une baguette de verre.

Nous filtrons le précipité à travers le papier Joseph et nous évaporons l'extrait dans une cloche à vide.

Au bout de quelques heures l'extrait est sec. Il se présente sous forme de poudre blanche fine et amorphe.

Pour procéder à l'étude du test biologique, nous prenons la poudre par 5 à 10 centimètres cubes de sérum physiologique dilué de moitié avec de l'eau distillée. Nous recueillons quelques gouttes de l'extrait dissous dans un verre de montre que nous plaçons sur la platine du microscope. A ce moment, nous retirons avec une pince deux ou trois écailles dorsales du cyprin et nous les plongeons dans le liquide examiné. En employant l'objectif 3, nous examinons attentivement la réaction des mélanocytes. La réaction est positive quand les mélanocytes se dilatent *dans un délai de deux à trois minutes*. Nous voyons alors un étalement des cellules pigmentaires dont la surface devient considérable et peut atteindre jusqu'à dix fois sa valeur primitive. Nous plaçons dans le groupe des cas négatifs les réactions où l'étalement ne se fait pas du tout et celles où l'expansion des cellules pigmentaires ne survient que lentement et au bout de quinze à vingt minutes. Il peut y avoir des cas où l'étalement des mélanocytes ne devient total qu'au bout de huit à dix minutes ; nous classons ces cas dans le groupe de réactions douteuses.

*
* *

Nos premiers résultats publiés en 1934 ont été basés sur l'étude du pouvoir mélanotrope de trente-deux échantillons d'urines de provenances diverses dont quatre urines

d'hommes normaux, dix urines d'hommes tuberculeux, et dix-huit urines de femmes enceintes, aux diverses périodes de leur gestation (de 6 semaines au terme). Toutes les urines des hommes se sont montrées négatives. Par contre sur dix-huit femmes enceintes, nous avons remarqué dix-huit réactions mélanophoriques positives. (*Comptes rendus de la Société de Biologie*, tome 116, page 1241).

Déjà au cours de nos premières recherches nous avons remarqué que l'urine de femmes non enceintes donne parfois la réaction mélanophorique positive, notamment lorsqu'elle est recueillie immédiatement avant les règles.

Nous avons pensé que la réaction mélanophorique avec l'écaille isolée du cyprin pourrait constituer une nouvelle méthode pratique et non onéreuse de diagnostic biologique de la grossesse.

Au cours des dernières années nous avons voulu vérifier notre conclusion sur un nombre plus important de sujets.

Le nombre de nos expériences nouvelles s'élève à cent dix-sept échantillons d'urines. Grâce à l'amabilité du Prof. Lévy-Solal, il nous a été possible d'explorer un nombre considérable d'urines de femmes enceintes.

Nous avons examiné soixante-huit échantillons d'urines de femmes enceintes :

9 urines recueillies chez les femmes entre le 2^e et 3^e mois de la grossesse.

19 urines recueillies chez les femmes entre le 4^e et 6^e mois de la grossesse.

40 urines recueillies chez les femmes entre le 7^e mois de la grossesse et le terme.

La réaction mélanophorodilatatrice s'est révélée comme suit :

Mois de la grossesse	Nombre de cas	Réaction positive	Réaction négative	Réaction douteuse
Deuxième. Troisième.	9	8	1	—
Quatrième. Cinquième. Sixième.	19	16	2	1
Septième. Huitième.	15	10	3	2
Neuvième et accouchement.	25	6	15	4
TOTAL	68	40	21	7

Nous avons vérifié la réaction de l'expansion des mélanocytes du cyprin avec des urines témoins, dont seize provenaient d'hommes et dix de femmes non enceintes. Sur seize échantillons d'urine masculine nous avons vu la réaction positive une fois. Malheureusement il nous a été impossible d'examiner encore une fois l'urine de cet homme.

Les urines des femmes non enceintes ont été prises six fois en dehors des règles. Elles n'ont jamais donné la mélanophoro-dilatation.

Chez quatre femmes nous avons pu suivre la réaction mélanophorique en fonction du cycle sexuel. Il nous a été possible ainsi d'observer que la réaction mélanophorique, négative entre les règles, devient parfois positive un ou deux jours avant le début des règles. Cette réaction reste

positive pendant la moyenne de trois à quatre jours, puis redevient négative.

Nous avons pu observer que la réaction mélanophorique provoquée par les règles est sujette à des variations individuelles très marquées. C'est ainsi que parmi les quatre femmes examinées, l'une présentait au cours des règles deux jours positifs, deux jours négatifs.

Nous avons également examiné le pouvoir mélanotrope de la salive des femmes enceintes. Sur douzes salives examinées, provenant de femmes entre 8 et 9 mois de la grossesse, il n'y avait pas une seule fois une réaction positive,

En marge de nos expériences sur la réaction mélanophorique des urines des femmes enceintes, nous avons poursuivi une petite série de recherches sur la présence du facteur mélanotrope dans l'urine de divers malades.

Cette série d'expériences comportait :

3 personnes atteintes de goîtres simples,

2 hommes atteints de syndrome de Babinski. Froehlich,

1 homme atteint de diabète insipide,

6 cas d'acromégalies,

1 fibrome de l'utérus.

Les résultats des examens ont été les suivants : un cas de goitre : réaction faiblement positive, un cas de fibrome de l'utérus : réaction faiblement positive. Quant au reste, tous les échantillons de l'urine nous ont donné la réaction négative.

CONCLUSIONS.

I. — Les travaux expérimentaux des dernières années, que nous avons essayé d'exposer dans la première partie de notre thèse, démontrent l'existence chez certains vertébrés (batraciens et poissons) d'une relation fonctionnelle entre l'activité hypophysaire d'une part et la pigmentation cutanée d'autre part.

II. — L'existence d'hormones hypophysaires dans l'urine au cours de certains états physiologiques et pathologiques est un fait bien démontré, qui nous a amené à rechercher dans l'urine la présence de l'hormone mélanotrope, en utilisant comme test biologique le comportement de l'écaille isolée du poisson (cyprin bronzé).

III. — La technique utilisée exige des précautions particulières dont les principales sont : *a*) laisser le poisson pendant 24 heures avant l'expérience exposé à la lumière, dans un récipient à fond clair ; *b*) utiliser les urines fraîchement recueillies qu'on traite ensuite par l'acétone et l'alcool selon la méthode que nous avons détaillée.

IV. — En appliquant la réaction mélanophoro-dilatatrice de l'écaille du cyprin à l'étude du diagnostic de la

grossesse, nous avons pu observer que cette réaction est positive dans un pourcentage variable, selon que la grossesse est plus ou moins avancée.

La réaction mélanophoro-dilatatrice s'est révélée positive :

Au cours du 2^e et 3^e mois dans 88 % des cas.

Au cours du 4^e, 5^e et 6^e mois dans 84 % des cas.

Au cours du 7^e et 8^e mois dans 66 % des cas.

Au cours du 9^e mois et à terme dans 24 % des cas.

V. — La réaction mélanophoro-dilatatrice peut être positive parfois chez les femmes non enceintes, durant les règles ; cette réaction est sujette alors à de fortes variations individuelles.

VI. — En examinant le pouvoir mélanophoro-dilatateur des urines d'hommes normaux et de différents malades (acromégalie, goitre, syndrome de Babinski, diabète insipide, fibrome de l'utérus) nous avons obtenu constamment des résultats négatifs sauf dans un cas de goitre et un cas de fibrome de l'utérus où la réaction mélanophoro-dilatatrice s'est révélée faiblement positive.

VII. — La réaction mélanophorique avec la salive des femmes enceintes se montra constamment négative.

Vu : *Le Doyen*,
L. TIFFENEAU

Vu : *Le Président de la thèse*
Léon BINET

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY

BIBLIOGRAPHIE

- ABOLIN. — *Arch. Mikrosk. Anatomie* 1925.
- ALLEN. — *Science N. Y.* 1916.
- ANTOGNETTI. — *Endocrinologia e patologia const.* 1935, p. 104.
- ATWELL. — On the nature of the pigm. changes. *Science N.Y.* 1919, 48.
- BINET, VERNE, LUXEMBOURG. — Les mélanocytes de l'écaille du poisson réactif in vitro pour le diagnostic de grossesse. *Comptes Rendus Soc. Biologie* 1934, 116, 1241.
- BOETTGER. — Pigmenthormon und antidiur. Prinzip. *Klin. Woch.* 1936, 73.
- Pigmenthormon. *Zeit. exper. Medizin.* 1933, 87, 266.
- Pigmenthormon *Zeit. vergleich. Physiologie* 1934, 415.
- BUSCHKE. — Zur Frage des Melanohormons. *Klin. Woch.* 1934, 1785.
- R. COLLIN. — L'hypophyse. Nancy 1933. Editions Thomas.
- L'hypophyse (deuxième recueil) Nancy 1937.
- Origine des hormones posthypophys. *C.R. S. B.* 1933, 112.
- COLLIN, DROUET. — Le lobe antérieur et la réaction des mélanophores. *C.R. S. B.* 1932, 110, 1157.
- Présence dans l'urine d'un principe mélanophoro dil. *Rev. Franç. Endocrinol.* 1933 et *Bull. Ac. Méd.* 1933, 109.

- Dissociation des effets mélanoph. chez le vairon. *C.R. S.B.* 1933, 113, 1215.
- Présence d'interméline dans le tuber *C.R. S.B.* 1933, 112.
- La réaction des érythrophores. *C.R. S.B.* 1937, 115, 1441.
- A propos du déterminisme de l'expansion des chromathophores *C.R. S.B.* 1934, 116, 724.
- Action de certains extraits sur mélan. *C.R. S.B.* 1935, 118.
- COLLIN, FLORENTIN. — *C.R. Congrès Assoc. Anatomistes Lisbonne* 1933.
- La réaction mél. au cours de la gestation *C.R. S.B.* 1933, 113.
- Ganglions nerveux et réaction mél. *C.R. S.B.* 1933, 115.
- DIETEL. — Untersuch. über das M-hormon. *klin Woch.* 1932, 2075. *Même journal*: 1933, 1029 ; 1933, 1983 ; 1933, 1358 ; 1934, 796.
- Einfluss auf die Kapillaren. *Arch. f. exp. Pathol.* 1933, 170, 417.
- Ueber das Vorkommen des M-hormons. *Arch. f. Gynaek.* 1931, 144.
- DROUET, MATHIEU, COLLESSON. — Principe hypophysaire dans l'urine. *Bull. Soc. Méd. Hôp.* 1933, 1485.
- EHRHARDT. — Klinische und exp. Untersuchungen. *Arch. f. Gynaek.* 1932, 148.
- FLORENTIN, STUTINSKY. — Modific. cytol. de l'hypophyse. *C.R. S.B.* 1936, 1927.
- GALANSKI. — Thèse (Dissertation) Rostock 1936.

- GEILING, LEWIS. — Further information regarding M-hormone. *Amer. Journ. of Physiolog.* 1935, 113, 536.
- GIERSBERG. — *Zeitschr. vergleich. Physiologie* 1932, 18, 369.
- GIUSTI, HOUSSAY. — Modific. par extraction de l'hypophyse *C.R. S.B.* 1927, 91.
- HOGBEN. — The pigment. effector system. *Amer. Journ. exp. Biol.* 1923, 279.
- *Proc. Royal Soc. London* 1936.
- HOGBEN, WINTON. — The pigment. effector system I. *Proc. Royal Soc. London.* 1921-1922, 318.
- The pigmentary effector system II. *Proc. Royal Soc. London* 1922-1923, 151.
- HOUSSAY, UNGAR. — Action de l'hypophyse sur la coloration des batraciens. *C.R. S.B.* 1927, 91, 318.
- Modifications par hypophysectomie. *C.R. S.B.* 1924, 91.
- JORES. — M-hormon und Auge. *Klin Woch.* 1933, 1599.
- Ueber den Einfluss des Lichtes. *Deutsches Arch. Klin. Med.* 1934, 176, 544.
- Ueber das Pigmenthormon. *Méd. Welt.* 1933, p. 1629.
- Ueber das M-hormon im Blut. *Z. ges. exp. Med.* 1933, 87, 266.
- Ueber die Funktion des Pigmenthormons. *Verhandlungen der D. ges. f. innere Med.* 1933, 166.
- Untersuchungen ueber das Melanohormon. *Klin. Wochenschrift* 1932, 2116 ; 1933, 469 ; 1933, 1989.
- Zur Frage der Identität zw. M-hormon und Corticohormon. *Klin Woch.* 1935, 162.
- Welche Schlüsse lassen sich aus einer M-réaktion ziehen. *Klin. Woch.* 1936, 1433

- JORES, BECK. — M-hormon und Nebenniere, *Z. gesh. exp. Med.* 1934, 94.
- JORES, CAESAR. — Über die Wirkung auf Pigment. *Arch. f. ges. Physiol.* 1935, 235.
- JORES, GLOGNER. — Gibt es funktions-tüchtiger Zwischenlappen *Z. ges. exp. Med.* 1933, 91.
- JORES, HEILBRONN. — Über das Verhalten des M-hormons. *Arch. f. Gynaek.* 1933, 154.
- JORES, VELDEN. — Über das M-hormon in menschl. Organen. *Arch. f. exp. Patho.* 1933, 173.
- JORES, WILL. — Erythrophoren und M-hormon. *Z. exp. Medizin.* 1934, 94.
- KONSULOFF. — Das M-hormon im Kolostrum. *Endocrinologie*, 1934, 13, 323.
- Das M-hormon in Urin. *Klin. Woch.* 1934, 13, 490.
- Über eine Reaktion zur Diagnose der Addison. *Z. f. ges. exp. Med.* 1934, 93.
- Schnellidiagnose der Schwangerschaft. *Klin. Woch.* 1934, 776.
- KUSTNER, BIELE. — Die Bedeutung des Hinterlappens. *Archiv f. Gynaekol.* 1927, 131.
- MANDELSTAMM. — Biologischer Nachweis von M.hormon bei Schwangerschaft. *Zbl. Gynaekol.* 1935, 2737.
- PUCCIONI, SIROTICH. — Sulla specificità della reazione melanopofisaria nella rana. *Riv. Ital. Ginecol.* 1933, 14, 578.
- RODEWALD. — Über einen M-hormon bindenden Stoff. *Deutsche Med. Woch.* 1936, 726.
- ROUSSY, MOSINGER. — Sur le lobe interméd. de l'hypophyse. *C.R. S.B.* 1934, 115.
- La neurocrinie pigmentaire. *C.R. S.B.* 1935, 119.

- Le champ d'action de l'hypophyse. *C.R. S.B.* 1936, 122.
- SMITH, BURR, FERGUSON. — Study of effects of intermedin *Endocrinology.* 1935, 19, 409.
- STUTINSKY. — Exp. des erythrophores par des produits non hypophysaires. *C.R. S.B.* 1934, 115, 271.
- Déterminisme expérimental de l'expansion des chromatophores. *C.R. S.B.* 1934, 116, 289.
- Effet de l'illumination sur la cytologie de l'hypophyse. *C.R. S.B.* 1936, 122.
- SULZBERGER. — Zur Frage des Pigmenthormons. *Klin. Woch.* 1936, 489.
- VEIL. — Hypophysectomie et changement de couleur chez le poisson-chat. *C.R. S.B.* 1937, 124.
- VEIL, MAY (R.-M.). — Hypophysectomie et changement de couleur chez la Torpille (*Torpedo Marmorata*). *C.R.S.B.* 1937, 164.
- VERNE et VILTER. — Réactions pharmacodynamiques des mélanocytes de l'écaille isolée. *C.R. S.B.* 1935, 119.
- VERNE. — Les pigments. Doin. Paris 1936.
- Hypophyse et pigmentation dans « *Régulations hormonales* » Baillière, Paris, 1937.
- VILTER. — Contrôle symp. hypoph. de la pigmentation. *C.R. S.B.* 1933, 113.
- WATRIN. — Les pigments et la mélanogénèse. *Rev. Med. Est.* 1933, 62.
- ZONDEK, KROHN. — Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse. *Klin. Woch.* 1932, 405 ; 1932, 849 ; 1932, 1293.
- ZONDEK. — Chromatophoric principle of the pars intermedia. *Journ. Amer. Med. Assoc.* 1935, 104A. 637.

